

Genetica

Erfelijke trombofilie

De genetische oorzaken en predisponerende factoren van veneuze trombose staan de laatste jaren sterk in de belangstelling en worden steeds beter begrepen. Tot enkele jaren geleden kon slechts bij 5% van de patiënten met een eerste episode van diep veneuze trombose of bij 15% uit een geselecteerde groep met trombofilie een genetische oorzaak van trombose gevonden worden.

**E.B. Gómez García
C.T.R.M. Schrander-Stumpel
H. de Nijs Bik**

Redactionele coördinatie:
K. Wils

Pas met de ontdekking van twee hoogprevalente mutaties, factor-V-Leiden en de protrombinegenvariant, is het mogelijk gebleken een genetische oorzaak van de trombose aan te wijzen in 30% van de gevallen met een eerste episode van veneuze trombose en er is ten minste één genetisch defect aanwezig gebleken bij ongeveer 80% van de families met trombofilie.

Dit artikel is gewijd aan de genetische aspecten van trombose in de veneuze vaten. De pathogenese van arteriële trombose is fundamenteel verschillend en uit recent onderzoek blijkt dat ook de erfelijke risicofactoren van arteriële trombose grotendeels anders zijn dan die van veneuze trombose; arteriële trombose zal daarom niet behandeld worden in deze tekst.

EXPRESINFORMATIE

Er is sprake van erfelijke trombofilie wanneer aan ten minste één van de volgende voorwaarden voldaan wordt: trombotische episoden op een leeftijd jonger dan 45 jaar, het herhaaldelijk voorkomen van episoden, een positieve familieanamnese, of zeldzame of uitgebreide tromboselocaties.

Criteria

Erfelijke trombofilie is de genetisch bepaalde predispositie voor het optreden van veneuze trombo-embolische complicaties. Vanuit een klinisch standpunt wordt deze diagnose gesteld bij patiënten die ten minste aan één van de volgende criteria voldoen: een trombotische episode op jonge leeftijd (jonger

dan 45 jaar); recidiverende episoden; positieve familieanamnese; zeldzame locatie (bijvoorbeeld v. porta, mesenteriale vaten, sinus sagittalis) of uitgebreide trombose (bijvoorbeeld purpura fulminans).

Pathogenese

De normale hemostase wordt geactiveerd wanneer door schade aan weefsel bepaalde extravasculaire weefselcomponenten met het circulerende bloed in contact komen. Dit proces leidt uiteindelijk tot het ontstaan van het enzym trombine, dat het plasma-eiwit fibrinogeen verandert in het fibrinestolsel. Ook bloedplaatjes en erythrocyten hechten zich aan de beschadigde vaatwand. Zodra de weefsel schade gerepareerd is, wordt het fibrinolytische gedeelte van de hemostase ingeschakeld: het fibrinestolsel wordt door het

Tabel 1

Erfelijke trombofilie

Gen	Mutaties*	Prevalentie			RR**
		populatie	1ste trombose	trombofilie	
antitrombine	79	0,05%	1%	4%	5,0
proteïne C	160	0,3%	3%	6%	7,0
proteïne S	70	?	1%	6%	6-10
FV Leiden	1	2-16%	18%	40%	7,0
FII variant	1	2%	6%	18%	3,0

* Totaal aantal verschillende beschreven mutaties in elk gen.

** Relatief risico van trombose bij heterozygoten in vergelijking met individuen zonder de afwijking.

enzym plasmine opgelost en er ontstaat opnieuw een normale flow.

Het hemostatische mechanisme kan het best gezien worden als een zeer gevoelige balans die, door kwantitatieve of kwalitatieve afwijkingen in een of meer individuele factoren, kan leiden tot zowel trombose als bloeding. Figuur 1 laat de balans zien tussen de verschillende procoagulant- en anticoagulantfactoren. Een uitgebreide beschrijving van het stollingsmechanisme is hier niet op zijn plaats.

Het wordt steeds duidelijker dat het optreden van veneuze trombose het resultaat is van meervoudige interacties tussen omgevingsfactoren en verschillende genetische factoren.

Verworven factoren en omgevingsfactoren die het risico van veneuze trombose verhogen, omvatten onder meer orale anticonceptie, zwangerschap, chirurgische ingrepen, lupus anticoagulans en milde hyperhomocysteinemie. Mutaties in vijf genen zijn geassocieerd met een verhoogd risico van veneuze tromboembolie. Erfelijke trombofilie is vaak een multigenetische ziekte: de aanwezigheid van meer dan een genetische factor leidt tot een hogere prevalentie.

EXPRESINFORMATIE

Verworven factoren en omgevingsfactoren

De bekendste verworven factoren en omgevingsfactoren die het risico van veneuze trombose verhogen, zijn orale anticonceptie, zwangerschap, chirurgische ingrepen, lupus anticoagulans en antifosfolipideantistoffen, en milde hyperhomocysteinemie.

Lupus anticoagulans (LAC) en antifosfolipideantistoffen zijn gericht tegen de fosfolipiden, zoals de cardiolipinen, van de celmembranen. Deze fosfolipiden met hun negatief geladen oppervlakte participeren in stollingsreacties. Deze antistoffen kunnen de enige aantoonbare autoantistoffen zijn of kunnen deel zijn van een breder spectrum van autoantistoffen, zoals bij systemische lupus erythematosus (vandaar ook de naam lupus anticoagulans). Ondanks het feit dat de LAC en de antifosfolipideantistoffen een verlenging van de stollingstijden in vitro veroorzaken, leidt hun aanwezigheid in vivo tot zowel veneuze als arteriële trombotische complicaties.

Hyperhomocysteinemie is ook geassocieerd met een verhoogd risico van zowel arteriële als veneuze trombose. De vraag is of homocysteïne zelf de oorzaak is. De meest ernstige gevallen van hyperhomocysteinemie zijn het gevolg van homozygote defecten in genen die coderen voor enzymen die betrokken zijn in het homo-

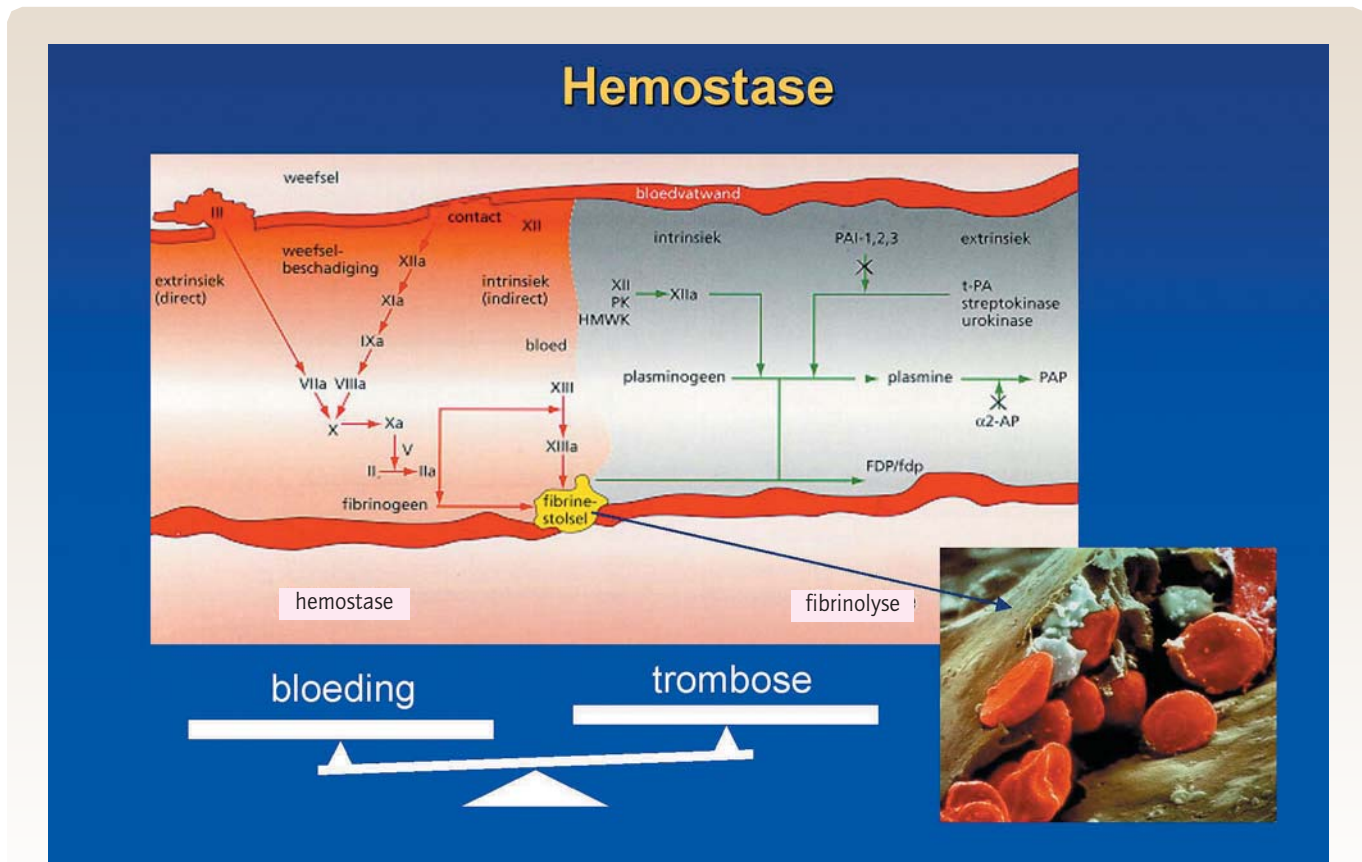
cysteinemetabolisme. Een deficiënte vitaminstatus is een primaire oorzaak van ongeveer tweederde van de gevallen van milde tot matige hyperhomocysteinemie. Defecten in de genen die coderen voor proteïnen betrokken bij de verwerking van vitaminen in het homocysteinemetabolisme, waaronder foliumzuur, vitaminen B en B, zouden daaraan ten grondslag kunnen liggen.

Genetische risicofactoren

Mutaties die zijn gerelateerd aan een verhoogd risico van veneuze trombo-embolie, situeren zich in vijf genen: het antitrombine-III-gen (AT-gen), het proteïne-C-gen (PC-gen), het proteïne-S-gen (PS-gen), het factor-V-gen (FV-gen), en het protrombine-factor-II-gen (FII-gen). In tegenstelling tot het grote aantal beschreven mutaties in de AT-, PC-, en PS-genen, is slechts één mutatie in de FV- en FII-genen beschreven. De factor-V-Leidenmutatie, waarbij het aminozuur arginine op positie 506 in glutamine is veranderd, is ook bekend als geactiveerde proteïne-C-resistentie ofwel APC-r. De G20210A-protrombinegenvariant betreft een genmutatie die geassocieerd is met hoge plasmaprotrombinespiegels (zie tabel 1).

De PC-, PS- en AT-deficiënties zijn defecten in de antistollingsmechanismen; de factor-V-Leiden- en protrombinemutaties daarentegen betreffen procoagulantfactoren. In alle gevallen leidt het genetische defect tot een verhoogde trombineproductie.

Ook verhoogde spiegels van een aantal stollingseiwitten worden genoemd als risicofactoren voor veneuze trombo-embolie. Voorsnog is alleen de waarde van een verhoogde spiegel van protrombine, factor VIII en fibrinogeen duidelijk aangetoond. Of deze afwijkende fenotypen genetisch bepaald zijn of beïnvloed door omgevingsfactoren is nog onbekend.



Figuur 1 – Overzicht hemostase.

Gecombineerde genetische afwijkingen

Dankzij de hoge frequentie van de factor-V-Leiden-mutatie werd het ook duidelijk dat erfelijke trombofilie vaak een multigenetische ziekte is en dat dus de aanwezigheid van meer dan een genetische factor leidt tot een hogere prevalentie van trombose. In families met trombofilie worden vaak meer genetische afwijkingen aangetoond en het is de combinatie van APC-r met een van de andere deficiënties die resulteert in een hogere incidentie van trombose dan elk van deze afwijkingen afzonderlijk.

Interactie tussen genetische en verworven risicofactoren

Met de ontdekking van het factor-V-Leiden-defect is een grote stap voor-

waarts gezet in het begrip van de stollingsmechanismen bij gebruikers van orale anticonceptiva. Vooral de aanwezigheid van factor-V-Leiden en een AT-deficiëntie verhogen de kans op trombose bij gebruikers van orale anticonceptiva. Draggers van de factor-V-Leiden hebben een achtvoudige kans op diep veneuze trombose, gebruikers van orale anticonceptiva een twee- tot viervoudige kans. Gebruikers van orale anticonceptiva die drager zijn van de factor-V-Leiden-mutatie, hebben een 35-voudig risico, wat meer is dan de som van beide risico's afzonderlijk; er is dus duidelijk sprake van een synergistisch effect.

Het onderliggende biologische mechanisme bestaat erin dat orale anticonceptiva een verworven APC-resistentie veroorzaken.

Daarnaast lijken ook specifieke combinaties van factoren de voorkeur voor een bepaalde locatie van de trombose te kunnen bepalen. Bij trombose van de vena cerebialis bijvoorbeeld is de synergistische interactie tussen genetische en verworven risicofactoren evident, met name voor de combinatie van de protrombinegenvariant en het gebruik van orale anticonceptiva.

EXPRESINFORMATIE

Trombose van de benen is de meest voorkomende presentatie van veneuze trombose, ook van erfelijke trombofilie. Vaak komt de trombose van de benen voor in combinatie met longembolie. De indicatie voor laboratoriumdiagnostiek moet gebaseerd

Tabel 2

2

Laboratoriumonderzoek bij trombofilie

- geactiveerde proteïne-C-resistentie (APC-r) met (gemodificeerde) stollingsbepaling of genetisch onderzoek naar factor-V-Leiden (G1691A of Arg506Gln-mutatie)
- genetisch onderzoek naar protrombine G20210A
- functionele test op antitrombine
- functionele test op proteïne C
- functionele test op proteïne S (en eventueel bepaling van vrije proteïne-S-antigeen)
- stollingstest(s) naar lupus anticoagulans en ELISA-onderzoek naar antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipinen)
- bepaling van plasmahomocysteïnespiegel (HPLC)

Trombofilie en zwangerschap

De rol van (erfelijke) trombofilie in de morbiditeit en mortaliteit tijdens de zwangerschap wordt steeds duidelijker. De meest voorkomende verworven risicofactoren zijn lupus anticoagulans en anticardiolipinenantilichamen, de frequentste genetische risicofactor is factor-V-Leiden.

Hypertensieve complicaties van de zwangerschap, zoals pre-eclampsie en HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*) komen significant vaker voor bij vrouwen met een factor-V-Leiden-mutatie. Het onderliggende mechanisme is endotheelschade door fibrinedepositie en ontstaan van microtrombi door de procoagulant-situatie.

Trombofilie, en factor-V-Leiden in het bijzonder, blijkt een duidelijke risicofactor te zijn voor herhaalde miskramen. In een studie waren 20-50% van de vrouwen met laat foetaal verlies en doodgeboorte factor-V-Leiden-draagsters, terwijl dat getal bij vrouwen zonder voorgeschiedenis van miskramen slechts 5% bedroeg. Bij abruptio placentae en intra-uteriene groeivertraging, veroorzaakt door trombose van de placentavaten, kwamen factor-V-Leiden en mutaties van de protrombinegenvariant ook vaker voor dan bij controlepersonen.

De profylaxe en behandeling tijdens zwangerschap en kraambed kennen ook verschillende indicaties en schema's, afhankelijk van de onderliggende genetische oorzaak en de aan- of afwezigheid van een voorgeschiedenis van trombose, die hier niet in detail besproken kunnen worden. Trombotische complicaties tijdens de zwangerschap en het postpartum treden frequenter op bij vrouwen met een AT-deficiëntie dan bij vrouwen met een PC- of PS-deficiëntie. Patiënten met erfelijke trombofilie en een voorgeschiedenis van trombose en vrouwen met een asymptomatische AT-deficiëntie zouden therapie moeten krijgen gedurende de zwangerschap. Het al dan niet behandelen van asymptomatische vrouwen met andere oorzaken van erfelijke trombofilie moet op individuele basis besproken worden. In het algemeen geldt dat heparine en met name laagmoleculairgewichtheparinen (LMWH) de voorkeur krijgen tijdens deze periode.

worden op de anamnese en de klinische beoordeling.

Klinisch beeld

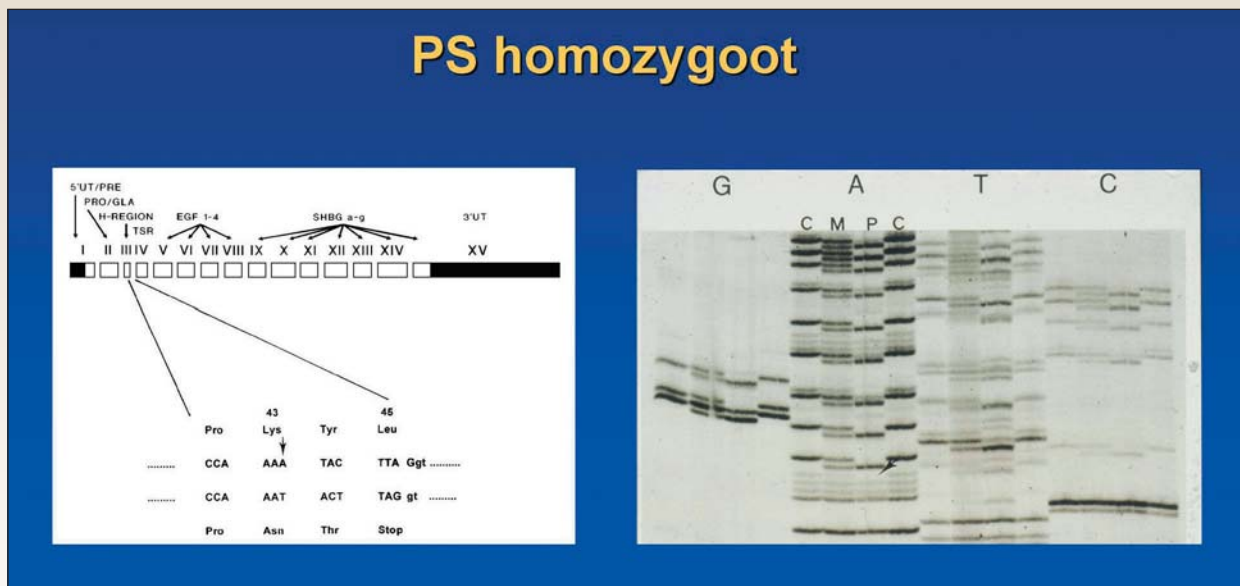
De predisponerende genetische defecten hoeven geen continue klinische klachten te veroorzaken. In feite is trombose episodisch van aard. De meest voorkomende manifestatie is diep veneuze trombose van de benen, afzonderlijk of in combinatie met longembolie; het gecombineerde beeld wordt gezien bij ongeveer 90% van alle veneuze trombosen. Zeldzame locaties zoals de mesenteriale of cerebraal veneuze vaten worden in minder dan 5% van de gevallen aangetroffen bij patiënten met AT-, PC- of PS-deficiënties en in aanzienlijk mindere mate bij patiënten met factor-V-Leiden.

Meestal hebben patiënten één mutatie en zijn zij dus heterozygoot. Homozygote defecten in de antistollingseiwitten komen zelden voor. Patiënten met een homozygoot defect in de PC- en PS-genen kunnen purpura fulminans ontwikkelen, een generaliseerde trombose van de kleine vaten met subcutaan ischemische necrose en orgaanschade kort na de geboorte.

Coumarinehuidnecrose is ook een trombose van de kleine vaten die (sub)cutane necrose veroorzaakt. De aandoening ontstaat aan het begin van de behandeling met orale antistolling bij patiënten met een preëxistent lage PC- of PS-plasma-eiwitspiegel. De oorzaak is een disbalans in de activiteit tussen de antistollings- en procoagulantfactoren door het effect van de coumarinen op de antivitamine-K-afhankelijke factoren (zoals PC en PS).

Laboratoriumdiagnostiek

Het scala aan beschikbare laboratoriumtests voor een volledig trombofi-



Figuur 2 – PS homozygoot. Deze sequentie, of baseparenvolgorde, laat een homozygoot zien, dat wil zeggen met allebei de allelen gemuteerd. De moeder is heterozygoot, met een normaal en een afwijkend allel (met en zonder deletie van een adenosine).

Bron: Gómez E, Ledford MR, Pegelow CH, et al. Homozygous protein S deficiency due to a one base pair deletion that leads to a stop codon in exon III of the protein S gene. *Thromb Haemost* 1994;71:723-6.

lieonderzoek is in tabel 2 opgenomen. Het omvat voor factor-V-Leiden twee verschillende tests:

- een stollingstest die de resistentie voor proteïne C aantoonst;
- een genetische test die door middel van de polymeraseketenreactie (*polymerase chain reaction* of PCR) de bekende mutatie aantoonst.

De protrombinegenvariant wordt ook onderzocht met een genetische test. Antitrombine-, PC- en PS-deficiënties worden aangetoond met een eiwitactiviteitstest, eventueel voor PS gecompliceerd met een bepaling van het vrije PS-antigeen.

Het huidige onderzoek omvat ook antistofbepalingen voor lupus anticoagulans en anticardiolipinen (de zogenaamde ELISA-tests) en de bepaling van homocysteïnespiegels (nuchter en na een metioninebelastingstest).

Naast de diagnostische routinetests is het mogelijk om ook bij de andere deficiënties (antitrombine, PC en PS) de specifieke mutaties op te sporen. Dat kan alleen met *DNA sequencing* gedaan worden maar is tijdrovend en wordt uitsluitend in onderzoeksverband gedaan (zie figuur 2).

Indicatie voor onderzoek: wie testen en waarom?

Omdat een uitgebreid trombofilie-onderzoek complex en duur is, is het van belang om de indicatiestelling goed te definiëren. Over de indicatie bestaat geen consensus. Een algemene regel is dat de indicatie gebaseerd moet worden op de anamnese en de klinisch beoordeling, dus op de mate waarin de patiënt voldoet aan de criteria van erfelijke trombofilie. Elk van de volgende situaties is een indicatie hiervoor: trombose bij jonge patiënten (jonger dan 45 jaar), patiënten met een positieve fami-

leanamnese, wanneer de trombose al verschillende malen is ontstaan, of wanneer het zeldzame of uitgebreide locaties betreft. Indien naast deze situaties tegelijkertijd sprake is van verworven risicofactoren (bijvoorbeeld pilgebruik bij jonge vrouwen) kan een erfelijke component niet uitgesloten worden en de indicatie voor laboratoriumdiagnostiek blijft dan bestaan.

Een aantal argumenten kan gebruikt worden om het onderzoek naar trombofilie bij patiënten en hun families te ondersteunen. Kennis van erfelijke risicofactoren helpt het beleid voor antistollingsprofylaxe aan te passen tijdens perioden van een verhoogd tromboserisico, zoals bij ingrepen en immobilisatie. Wanneer bij gezonde ouderen een erfelijke factor vastgesteld wordt, is nader onderzoek naar een onderliggende maligniteit minder geïndiceerd.

De genmutaties die trombose veroorzaken, erven autosomaal-dominant over. Kennis over de familie-anamnese en risicosituaties maakt het mogelijk om de risico's van het ontstaan van trombose beter in te schatten. De standaardbehandeling bestaat uit antistolling. Langdurige antistolling vermindert de kans op recidieven.

Behandeling en profylaxe

Vooralsnog is onduidelijk of patiënten met erfelijke trombofilie anders behandeld moeten worden dan wanneer een erfelijke predispositie ontbreekt. Het onderzoek naar de vraag of de kans op een recidief hoger is bij patiënten met factor-V-Leiden of een mutatie van de protrombinegenvariant dan bij personen zonder een protrombotische mutatie, levert anno 2004 controversiële gegevens op.

Foliumzuur-, vitamine-B- en vitamine-B-suppleties resulteren in een nagenoeg volledig herstel van de homocysteïneplasmaspiegels, hoewel de klinische effectiviteit van deze behandelingswijze nog niet afdoende onderzocht is.

Genetic counseling

Antitrombine-III-, PC- en PS-deficiënties veroorzaakt door mutaties in de respectieve genen, de factor-V-Leidenmutatie en de G20210A-protrombinegenvariant, zijn monogenetische aandoeningen die autosomaal-dominant geërfd worden. Dat betekent dat ieder kind 50% kans heeft om de stollingsafwijking te erven.

Hierboven werd al vermeld dat niet iedereen met een mutatie in deze vijf genen trombose krijgt. Waarom bij de één nooit klachten ontstaan en bij de andere wel, is voor een deel te verklaren uit het wel of niet doormaken van risi-

cosituaties voor trombose. Het is belangrijk voor de patiënten en hun families om informatie te hebben over het familiaal voorkomen van een erfelijke risicofactor en om zogenaamde risicosituaties (ingreep, langdurige bedlegerigheid, gipsbehandeling, kraambed) te onderkennen. Dat geldt vooral bij vrouwen met erfelijke trombofilie omdat zij bij gebruik van orale anticonceptie en tijdens de zwangerschap een vier- tot achtmaal hoger risico hebben van veneuze trombo-embolie. Ook zou hun risico van trombose stijgen door het gebruik van hormoonpreparaten en tamoxifen. Wanneer bekend is dat iemand drager is van een risicofactor voor erfelijke trombofilie, zal de huisarts of betrokken specialist de mogelijkheid van trombose eerder overwegen.

Epiloog

De huisarts wordt geregeld geconfronteerd met veneuze trombose. Tegenwoordig is een genetische oorzaak van de trombose aan te wijzen in 30% van de gevallen met een eerste episode van veneuze trombose en bij familiale trombofilie is ten minste één genetisch defect te detecteren bij ongeveer 80% van de families.

Wanneer bekend is dat iemand drager is van een genetische risicofactor voor erfelijke trombofilie, of wanneer een dergelijke afwijking in de familie voorkomt, zal de huisarts of de erbij betrokken specialist de mogelijkheid van trombose eerder overwegen en een advies 'op maat' over het vermijden of benaderen van risicosituaties kunnen opstellen.

Een aantal aspecten zijn evenwel nog onduidelijk of controversieel, met name de feitelijke identificatie van alle betreffende genetische factoren, de vraag welke patiënten moeten worden getest en waarom, en de vraag of patiënten met een aangetoonde erfelijke

stollingsafwijking anders moeten worden behandeld dan personen zonder deze afwijkingen. ■

Dr. E.B. Gómez García is Internist-hematoloog in de Afdeling klinische genetica van het Academisch Ziekenhuis Maastricht, Nederland.

Prof. dr. C.T.R.M. Schrandt-Stumpel is Klinisch geneticus/kinderarts in de Afdeling klinische genetica van het Academisch Ziekenhuis Maastricht, Nederland.

Dr. H. de Nijs Bik[†], kinderarts (senior), Nederland.

Correspondentieadres: prof. dr. C. Schrandt-Stumpel klinische genetica, Academisch ziekenhuis Maastricht, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, e-mail: connie.schrander@gen.unimaas.nl.

Aanbevolen literatuur:

Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;368:64-7.

Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999 Mar 25;340(12):901-7.

Kupfeminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:50-2. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (CBO). Richtlijn diepe veneuze trombose en longembolie. Utrecht: CBO;1999.

Lane DA, Manucci PM, Bauer KA et al. Inherited thrombophilia (parts 1 and 2). *Thromb Haemost* 1966;76:651-934.

Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 1996;88:3698-703.